

Title	Serum Neutrophil Extracellular Trap Levels Predict Thrombotic Microangiopathy after Allogeneic Stem Cell Transplantation( Abstract_要旨 )
Author(s)	Arai, Yasuyuki
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2015-03-23
URL	<a href="http://dx.doi.org/10.14989/doctor.k18857">http://dx.doi.org/10.14989/doctor.k18857</a>
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	新 井 康 之
論文題目	Serum Neutrophil Extracellular Trap Levels Predict Thrombotic Microangiopathy after Allogeneic Stem Cell Transplantation （血清中の好中球細胞外トラップ増加は、同種造血幹細胞移植後の血栓性微小血管障害の発症を予測する）		
（論文内容の要旨）			
<p>同種造血幹細胞移植は、急性白血病や悪性リンパ腫などの難治性造血器疾患の治療につながる有効な治療法であるが、感染症や移植片対宿主病などの様々な合併症を伴う。その中でも血栓性微小血管障害（TA-TMA）は、腎臓や脳をはじめ全身に多数の微小血栓が生じ、発症すれば多臓器不全を引き起こす極めて予後不良の合併症である。TA-TMA は血管内皮細胞傷害が原因と考えられているが、その本態は未解明であり、現時点で確立された予防法や治療法は存在しない。</p> <p>近年新しく発見された好中球の細胞外殺菌機構である好中球細胞外トラップ（NETs）は、好中球由来の二重鎖 DNA に、ミエロペロキシダーゼなどの顆粒蛋白が絡まって形成された網状の構造物である。NETs は感染防御に重要である一方で、過剰に産生されると血管内皮細胞傷害を引き起こし、動脈硬化や深部静脈血栓を誘導することが示されている。そこで、TA-TMA の病態にも NETs の形成が深く関与している可能性を考え、末梢血中の NETs 増加が TA-TMA 発症の予測や診断に有用であるという仮説を立て、同種造血幹細胞移植前後での臨床検体を用いた検討を行った。</p> <p>京都大学医学部附属病院血液・腫瘍内科で、2007 年から 2012 年に造血器疾患に対して同種造血幹細胞移植を受けた患者のうち、移植前と移植当日、移植後 28 日目の時点での血清が保存されている 90 症例を対象とした。血清中に存在する NETs の量を測定し、TA-TMA をはじめとする様々な移植後合併症との相関を検討した。その結果、TA-TMA 発症群（11 症例）では、TA-TMA 好発時期である移植後 28 日の時点での血清 NETs 値が、非発症群に比べて有意に上昇していることが分かった（移植前値との比で 1.76 対 1.23、<math>p&lt;0.01</math>）。敗血症や急性移植片対宿主病などの合併症と、血清 NETs 値との明らかな相関はなかった。一方で、移植当日における血清 NETs が移植前値と比べて 10%以上増加した症例では、その後の TA-TMA 発症率が有意に高いことが、再発や早期死亡を競合リスクとした単変量解析によって判明した。さらに、移植時病期や移植リスクなど、他の TA-TMA のリスク因子で調整した多変量解析においても、血清 NETs の上昇は有意なリスク因子であった（ハザード比 3.55、<math>p=0.04</math>）。血管内皮細胞傷害マーカーである血清トロンボモジュリン値は、TA-TMA 発症の予測因子とはならなかった。さらには、TA-TMA 合併症例のうち、剖検で得られた腎組織標本（2 症例）を用いて、二重鎖 DNA およびミエロペロキシダーゼ蛍光免疫染色を行ったところ、腎糸球体血管壁への NETs の沈着が認められた。</p> <p>今回の血清および組織検体の解析によって、同種造血幹細胞移植後の NETs 過剰形成が、血管内皮細胞傷害を通して TA-TMA 発症の一因となっている可能性が示唆された。また、血清 NETs 値の上昇は、TA-TMA の診断や発症予測に有用なマーカーであることも分かった。これらの研究成果は、TA-TMA の病態解明に新たな知見をもたらすとともに、現時点では有効な手段がない TA-TMA の新たな予防法や治療戦略の開発、さらには同種造血幹細胞移植の成績向上にも有意義なものと考えられる。</p>			

（論文審査の結果の要旨）
好中球細胞外トラップ（NETs）は、細胞外殺菌機構として生体防御にとって重要であるが、血管内皮細胞傷害を介して血栓症や動脈硬化を引き起こす。本研究では、臨床検体を用いた解析によって、同種造血幹細胞移植後の致命的な合併症の一つであり、その病態や臨床的診断指標が未だ確立していない血栓性微小血管障害（TA-TMA）と NETs 形成との関係を検討した。
京都大学医学部附属病院血液・腫瘍内科での同種移植 90 症例を対象に、移植前後の複数時点で血清 NETs 値測定を行った。その結果、TA-TMA 合併 11 症例では、好発時期である移植後 28 日時点での NETs 値が、非合併群に比べて有意に上昇していることが示された。また、移植当日の NETs 値の上昇は、その後の TA-TMA 発症の有意なリスク因子となることが分かった。さらに、TA-TMA 合併例の腎組織標本で行った蛍光免疫染色では、糸球体内に著明な血栓形成とともに、NETs の沈着が確認された。
今回の解析により、NETs 過剰産生が TA-TMA 発症の一因となる可能性が示唆された。また、血清 NETs 値上昇は、TA-TMA の診断や早期からの発症予測に有用であることも明らかにされた。
以上の研究は、TA-TMA の病因解明、および、発症予測・診断マーカーとしての血清 NETs 値測定の有用性評価に貢献し、TA-TMA の新規予防・治療戦略開発に寄与するところが多い。
したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成 2 7 年 1 月 8 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。